

Effekt av en mobilapplikasjon på holdning til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med Crohns sykdom

Cand.Pharm Kristin Kvernørød



Erfaringsbasert master i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Februar 2014

Effekt av en mobilapplikasjon på holdning til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med Crohns sykdom

Cand.Pharm Kristin Kvernørød



Veiledere:
Prof. Espen Molden, UiO
Prof. Jørgen Jahnsen, UiO

Utført ved
Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk dagpost,
Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk dagpost, Oslo universitetssykehus, Ullevål i perioden august 2013 til januar 2014. Veiledere har vært Prof. Espen Molden og Prof. Jørgen Jahnsen. Det er mange som har bidratt til at denne studien har latt seg gjennomføre og fortjener et stort takk.

En spesiell takk vil jeg rette til Prof. Jørgen Jahnsen for engasjement og faglige innspill, og for å legge alt til rette slik at dette prosjektet kunne gjennomføres. Takk til Turid Bua, Ragnhild Opheim, Ragnhild Husom og Elisabeth Finnes Strøm for rekruttering av pasienter.

Et stort takk vil jeg rette til Prof. Espen Molden for all hjelp og støtte før prosjektstart, underprosjektet og i skriveprosessen. Takk til Pierre Major og Anne Lise Sagen Major for support og nyttige diskusjoner i utvikling av APPLEV. En spesiell takk vil jeg også rett til min medstudent og kollega Anton Hübner for ditt engasjement, samarbeid og hyggelige møter, uten deg hadde det ikke vært mulig å gjennomføre denne studien.

Jeg ønsker også å takke alle mine kollegaer i Farmasøytiske tjenester, dere er en fantastisk inspirerende og kunnskapsrik gjeng! En spesiell takk går til min leder og støttespiller Malin Davidsson for tilrettelegging av arbeidsforhold for å kunne fullføre denne oppgaven.

Tusen takk til Sykehusapotekene HF for at jeg fikk mulighet til å gjennomføre min spesialisering i klinisk farmasi.

En stor takk går også til familie og venner for støtte og forståelse i en travel tid.

Kristin Kvernrød

Oslo, 14.januar 2013.

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Innholdsfortegnelse	4
Forkortelser	5
Sammendrag	6
1 Introduksjon	7
1.1 Sykdom og prevalens	7
1.2 Diagnostikk og evaluering av sykdomsaktivitet	7
1.3 Behandling av Crohns sykdom	8
1.4 Etterlevelse	10
1.4.1 Verktøy for måling og vurdering av etterlevelse	10
1.4.2 Etterlevelse hos IBD- pasienter	11
1.4.3 Tiltak for å forbedre etterlevelse	12
1.5 Hensikt	12
2 Materiale og metoder	13
2.1 Studiedesign	13
2.2 Pasientinkludasjon	13
2.3 Mobilapplikasjon	14
2.4 BMQ	16
2.5 MARS-5	17
2.6 Sykdomsindeks og kliniske aktivitetsindekser	18
2.7 Endepunkter	18
2.8 Statistiske analyser og databearbeidelse	19
3 Resultater	20
3.1 Pasientpopulasjon	20
3.2 BMQ	20
3.3 MARS-5	22
3.4 Sykdomsindeks og sykdomsmarkører	23
4 Diskusjon	24
5 Konklusjon	26
Referanser	27
Vedlegg	30

Forkortelser

ANCA	Antistoff mot nøytrofilt cytoplasma-antigen
5-ASA	5-aminosalisylsyre
ASCA	Antistoff mot et karbohydratantigen i gjærsoppen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BMQ	Beliefs about Medicine Questionnaire
CD	Crohns sykdom
CDAI	Crohns sykdom aktivitetsindeks
CRP	C-reaktivt protein
Hb	Hemoglobin
HBI	Harvey Bradshaw indeks
IBD	Inflammatorisk tarmsykdom
MARS-5	Medication Adherence Report Scale-5
6-MMPN	6-metylmercaptopurin nukleotid
OUS	Oslo Universitetssykehus
6-TGN	6 – tioguanin nukleotider
TNF	Tumor nekrose faktor
UC	Ulcerøs Kolitt

Sammendrag

Hensikt: Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke effekt av en mobilapplikasjon på holdninger og etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med Crohns sykdom (CD).

Metoder: Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) ble inkludert fortløpende ved Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk dagpost, Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Pasientene ble fordelt til to separate masterprosjekter, der denne oppgaven omfattet pasienter med Crohns sykdom (CD), mens denne parallelle oppgaven omfattet pasienter med Ulcerøs Kolitt (UC). Etterlevelse av IBD-behandling og holdninger til legemiddelbruk ble testet ved inklusjon og etter minimum 1 måneds bruk av mobilapplikasjonen 'Applev'. Beliefs about Medicine Questionnaire (BMQ) ble benyttet som verktøy for å måle pasienters holdninger. Målinger basert på Medication Adherence Report Scale-5 (MARS-5), modifisert Harvey Bradshaw Indeks (HBI) og sykdomsmarkører (Hb, CRP, kalprotektin i feces) ble benyttet for å sammenligne etterlevelse hos pasientene før og etter bruk av Applev.

Resultat: Totalt 11 pasienter (median alder 36 år; spredning 31-55 år), hvorav 7 menn og 4 kvinner, fullførte studien. Det ble ikke observert noen statistisk forskjell i BMQ-skår (bekymring-nødvendighet) før og etter bruk av Applev (8 (1-15) vs. 7 (-2-17), $P=0,31$). I alt 7 av 11 pasienter ble definert med høy etterlevelse basert på MARS-5-skår før bruk av Applev, og eksakt samme andel med høy etterlevelse ble registrert i etterkant. Det ble heller ikke observert noen signifikant forbedring i sykdomsskår (modifisert HBI, $P=0,5$) eller sykdomsmarkører etter bruk av mobilapplikasjonen.

Konklusjon: Mobilapplikasjonen viste ingen effekt på holdninger til eller etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med Crohns sykdom. Flere studier med større pasientpopulasjoner over lengre tidsrom bør derfor utføres for å vurdere om en mobilapplikasjon kan bedre holdninger til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos CD-pasienter.

1 Introduksjon

1.1 Sykdom og prevalens

Crohns sykdom (CD) er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) som kan ramme alle segmenter av fordøyelsessystemet fra munnhule til endetarm, men hyppigst rammer den nederste del av tynntarm og tilstøtende del av tykktarm (1). CD utgjør sammen med ulcerøs kolitt (UC), som kun rammer tykktarm og endetarm, de to hovedgruppene av IBD (2).

Etiologien til IBD er ukjent, men forskning viser at både genetiske komponenter og miljøfaktorer er av betydning for sykdomsutviklingen (2). En allment akseptert hypotese er at CD skyldes tap av immunologisk toleranse mot den bakterielle tarmfloraen hos genetisk disponerte individer (3). Sykdomsforløpet til pasienter med CD er mangfoldig og individuell, men kjennetegnes av vekslende perioder med akutte sykdomsforverringer og spontane remisjoner. Sykdomsforløpet kan være komplisert med intestinale strikturer, fistler og ekstraintestinale manifestasjoner som påvirker primært ledd, hud, øyne og galleveier (2). Symptomer på CD kan være magesmerter, vekttap og diaré (4).

Det er en økende forekomst av IBD i verden og rapportert insidens varierer fra 0,5-24,5 /100 000 personer avhengig av region, hvor høyeste insidens har blitt rapportert i Nord-Europa, Storbritannia og Nord-Amerika (5). Insidens for CD i Norge er rapportert til å være 5,8/100 000 som tilsvarer ca 300 nye tilfeller per år (6). Sykdommen oppstår i slutten av tenårene/begynnelsen av 20-årene og 80 % av pasientene med CD får diagnosen innen fylte 40 år (7). CD medfører redusert livskvalitet og påvirket arbeidsevne (8).

1.2 Diagnostikk og evaluering av sykdomsaktivitet

Diagnostikk og evaluering av IBD er basert på pasientenes sykdomsaktivitet (symptombilde), kliniske undersøkelser, som endoskopi med biopsi og histologi, og biomarkører (9).

Crohns sykdom aktivitetsindeks (CDAI) og Harvey Bradshaw indeks (HBI) benyttes for å evaluere sykdomsaktivitet (10, 11). CDAI ble utviklet av en gruppe gastroenterologer for å måle respons på en gitt behandling, og brukes hovedsaklig i kliniske studier. CDAI beregnes ut fra 8 subjektive og objektive variabler over en 7 dagers periode. De 8 variablene

omfatter antall løse avføringer, magesmerter, sykdomsfølelse, ekstraintestinale manifestasjoner, bruk av antidiarrotika, bukresistens, hematokrit og vekt. Variablene vektas ut fra antatt betydning for sykdomsaktivitet og man får en total poengsum som kan variere fra 0 til over 600. Verdier på 150 eller lavere regnes som inaktiv sykdom, mens verdier over 220 indikerer moderat til alvorlig sykdom (10). HBI er en forenklet versjon av CDAI og vurderer kun det seneste døgnet sykdomsaktivitet etter et poengsystem fra 0-21 poeng. HBI brukes i klinisk praksis og man har sett en god korrelasjon mellom CDAI og HBI. Følgende 5 variable er inkludert i HBI: antall løse avføringer, magesmerter, sykdomsfølelse, ekstraintestinale symptomer og bukresistens (11).

Biomarkører er rutinemessig brukt ved diagnostisering av IBD og som et hjelpemiddel til å differensiere CD fra UC. Det er vist at biomarkøren ASCA (Antistoff mot et karbohydratantigen i gjærsoppen *Saccharomyces cerevisiae*) er assosiert med CD og for høyet verdier av biomarkøren ANCA (antistoff mot nøytrofilt cytoplasma-antigen) er mere vanlig hos pasienter med UC (12). Biomarkører brukes også i evaluering av sykdomsaktivitet. Noen av biomarkørene som brukes er ikke sykdomsspesifikke, men reflektere en generell inflammasjon i kroppen, som f.eks. C-reaktivt protein (CRP) og Hemoglobin (Hb) (4, 12). Måling av kalprotektin i feces er en god markør for måling av inflammasjon i gastrointestinalkanalen og tilheling av tarmslimhinnen. Kalprotektin, et lite protein som finnes i hvite blodlegemer (granulocytter), frigjøres fra aktiverte granulocytter ved inflammasjon og gir forhøyde verdier i både blod og feces. Kalprotektin kan sammen med andre kliniske aktivitetsindekser gi et godt grunnlag for å vurdere sykdomsforløp og behandlingsrespons, og ved aktiv IBD kan kalprotektin være over 500-1000mg/kg (referanseverdi ≤ 50) (12-14).

1.3 Behandling av Crohns sykdom

Det finnes ingen kurativ medikamentell eller kirurgisk behandling av CD, men sykdommen kontrolleres/dempes gjennom et individuelt tilpasset legemiddelregime, som både omfatter vedlikeholdsbehandling og behandling av akutte sykdomsforverring. Antall legemidler og doseringsintervall varierer med sykdommens alvorlighetsgrad og den inflammatoriske aktiviteten. Målet med behandlingen er å redusere symptomer, bedre livskvalitet, stimulere tilheling av tarmslimhinnen og begrense hyppighet av kirurgi og sykehusinnleggelser (2, 15, 16). Legemiddelgrupper som benyttes i vedlikeholdsbehandling av CD inkluderer aminosalicylater (sulfasalazin, 5-aminosalisylsyre (5-ASA)), som er tilgjengelig i

formuleringer med langsom frisetning og pro-drugs, immunomodulerende legemiddel (tiopuriner, methotrexate), antibiotika (metronidazol og ciprofloxacin) og biologiske legemidler (Tumor nekrose faktor (TNF) α -hemmere). Legemidler som hovedsaklig benyttes i akutt behandling av CD er systemiske kortikosteroider (15).

Virkningsmekanisme til 5-ASA er ikke fullstendig kartlagt, men ser ut til å virke ved å hemme celleproliferasjon og celleaktivering (17). Effekten av 5-ASA i behandling av CD er omdiskutert (18), og studier har vist en manglende effekt hos CD (19, 20). Kortikosteroider har en generell immundempende effekt ved å hemme transkripsjon av spesifikke gener som fører til cytokinproduksjon. De påvirker ikke tilheling av tarmslimhinnen (1).

Immunomodulerende legemidler har en immundempende effekt ved å hemme celleproliferasjon, og studier har vist at de har en god effekt på fisteltilheling samt tilheling av tarmslimhinnen (1, 15). Behandling med antibiotika er kontroversielt, men en teori er at de reduserer antall skadelige tarmbakterier og undertrykker immunsystemet noe som gjør at de kan ha effekt ved CD (21). TNF- α -hemmere virker ved å hemme TNF- α som har en proinflammatorisk rolle i inflammasjon. Den inflammatoriske tilstanden i CD kan delvis tilskrives økt produksjon av inflammatoriske cytokiner, spesielt tumornekrosefaktor (TNF) og det har blitt vist at TNF produksjon i tarmslimhinnen er økt hos denne pasientgruppen (22).

En tradisjonell behandlingsstrategi ved CD er å starte med 5-ASA (15). Deretter forsøkes immunomodulerende legemiddel før man eventuelt initierer behandling med biologiske legemidler (15). Det er imidlertid økende evidens for at man bør ha en mer aggressiv behandlingsstrategi ved tidligere oppstart av biologiske legemidler for å oppnå bedre sykdomskontroll (1, 15, 23).

Langtidsbruk av steroider, biologiske legemidler og immunomodulerende legemidler medfører en potensiell risiko for uønskede effekter som utvikling av osteoporose, cushings syndrom, opportunistiske infeksjoner, økt risiko for hudmaligniteter og neoplastiske lidelser (18). Da legemidler er en av hjørnesteinene i behandling av CD er etterlevelse av legemiddelbehandling viktig for sykdomskontroll og forhindre akutte sykdomsforverring (23).

1.4 Etterlevelse

Begrepet «etterlevelse» defineres i rapport fra WHO 2003 som 'den grad en persons adferd til å ta medisiner, følge en diett eller gjennomføre livsstilsendringer sammenfaller med avtalte anbefalinger fra helsepersonell'. Etterlevelse erstatter begrepet 'compliance' og hovedforskjellen mellom begrepene er at 'etterlevelse' krever pasientens samtykke til anbefalt behandling (24).

Etterlevelse til langtidsbehandling er et gjennomgående problem for alle kroniske tilstander som HIV, astma, diabetes mfl. På verdensbasis indikere tall fra WHO at høy grad av etterlevelse av legemiddelbehandling bare er tilfelle hos om lag 50 % av pasientene, noe som overensstemmer med observasjoner i kliniske studier (43-78%) (16, 24-26). Mangelfull etterlevelse påvirker alt fra pasienters livskvalitet til helseøkonomi, og er et voksende problem da andel av befolkningen som rammes av en kronisk tilstand øker (24). Adferd knyttet til lav etterlevelse kan enten være utilsiktet eller tilsiktet. Ved utilsiktet adferd har , pasientene til hensikt å ta behandling men er forhindret fra å gjøre det pga begrenset kapasitet og ressurser sammenlignet. Ved tilsiktet adferd bestemmer pasientene seg for ikke å ta medisiner som anbefalt, og kan forstås med bakgrunn i pasientenes innstillinger og holdninger til legemiddelbehandlingen (27). Grad av etterlevelse varierer mellom og innen individer, noe som kompliserer arbeidet med å identifisere pasientkarakteristika assosiert med økt risiko for lav etterlevelse (28).

1.4.1 Verktøy for måling og vurdering av etterlevelse

Etterlevelse til en legemiddelbehandling kan måles gjennom indirekte og direkte metoder. Konsentrasjonsmålinger av legemidler i serum eller urin er en direkte metode. Hos CD pasienter kan det være aktuelt å måle konsentrasjon av metabolittene av 6-metylmercaptopurin nukleotid (6-MMPN) og 6-tioguanin nukleotider (6-TGN) i serum for å få en indikasjon om pasientene tar sine legemidler (azathioprin/6-Merkaptopurin) (29). Konsentrasjonsmålingen vil derimot ikke kunne gi svar på om pasientene tar legemidlet som forskrevet da farmakokinetiske og farmakodynamiske variable også vil påvirke prøveresultatet. Indirekte metoder for måling av etterlevelse er telling av tabletter, måling av kliniske biomarkører og bruk av spørreskjemaer (30).

Et spørreskjema som ofte er brukt i studier om etterlevelse er Medication Adherence Report Scale-5 (MARS-5). MARS-5 er et skjema der pasientene selv rapporterer etterlevelse. Det inneholder 5 utsagn om etterlevelse og omfatter det å unngå, glemme eller stoppe å ta legemidler, samt å endre eller justere ordinert dosering av legemidler. MARS-5 har blitt brukt til måling av etterlevelse ved en rekke kroniske tilstander inkludert astma, KOLS, og diabetes (31-33). Det er vanlig å rapportere etterlevelse som dikotome variabler - adekvat/høy etterlevelse og mangelfull/lav etterlevelse, men det er ingen standard som definerer grenseverdi mellom gruppene (30). Det er diskusjoner om hvilken grenseverdi i MARS-5 som representerer adekvat/høy etterlevelse og mangelfull/lav etterlevelse. Ediger *et al* satte i sin studie grenseverdi for høy/adekvat etterlevelse til 20 (ca 80%) (34) mens Sjølander *et al.* valgte 23 (ca 90%) som grenseverdi for høy/adekvat etterlevelse (35).

Pasienters etterlevelse påvirkes i stor grad av holdninger til legemidler. Et verktøy for å måle holdninger til pasienter er spørreskjemaet Beliefs about Medicine Questionnaire (BMQ) utviklet av Horn *et al.*(36). BMQ har blitt anvendt i mange studier som omhandler etterlevelse hos pasienter med kroniske tilstander inkludert diabetes, RA, HIV og IBD (36). BMQ er delt inn i en spesifikk og en generell del. Den spesifikke delen av BMQ er videre delt inn i 2 underkategorier; i) 'nødvendighet', som omfatter synspunkter rundt det å ta legemidler for å ha kontroll på sin sykdom, og ii) 'bekymring', som omhandler potensielle negative konsekvenser av å ta legemidler. Det er vist at nødvendighet korrelerer positivt med grad av etterlevelse, mens bekymringer korrelerer negativt (36). Den generelle delen av BMQ evaluerer pasientenes holdning til legemidler på generelt nivå, og da med utgangspunkt i overforbruk og skade av legemidler (35-37).

Horn *et al.* har vist at holdninger til legemidler er en sterk prediktor for etterlevelse sammenlignet andre kliniske og sosiodemografiske faktorer (36). Således er BMQ et relevant 'surrogatmål' for å vurdere etterlevelse.

1.4.2 Etterlevelse hos IBD- pasienter

IBD har blitt identifisert som en diagnose med høy risiko for mangelfull etterlevelse til legemiddelbehandling (28). IBD rammer hovedsaklig unge pasienter, og de opplever et sykdomsforløp med vekselvis symptomfrie perioder og perioder med sykdomsforverring (7). Det er rapportert i studier at om lag 35-70 % av IBD-pasientene har en manglende etterlevelse til peroral vedlikeholdsbehandling (28, 38). Få studier er utført på etterlevelse til

parenteral behandling, men Kane *et al* viste at 35% av CD-pasienten som fikk parenteral behandling med infliximab, et monoklonalt antistoff mot autoimmune sykdommer, hadde lav etterlevelse (16).

Ulike faktorer har blitt assosiert med mangelfull/lav etterlevelse hos IBD-pasienter, som ung alder, sosial status, heltids jobb, komplekse doseringsregimer, depresjon, mangelfull sykdomsinnsikt, holdning til og tro på legemiddelbehandlingen, frykt for og forekomst av bivirkninger, utilstrekkelig oppfølging og praktiske problemer (39). En mangelfull/lav etterlevelse til legemiddelbehandling av IBD gir en økt forverring i sykdommen, redusert livskvalitet, økte helsekostnader og i noen tilfeller død (30, 39).

1.4.3 Tiltak for å forbedre etterlevelse

Det er utvilsomt et behov for å forbedre etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med kroniske tilstander, inkludert IBD-pasienter. Som en forutsetning for optimal etterlevelse av legemiddelbehandling, bør det være en god relasjon mellom lege og pasient (28). I tillegg kan pasientutdanning og enklere doseringsregimer iverksettes som tiltak for å forbedre etterlevelse (30, 40). Studier viser også at farmasøyter og annet helsepersonell kan bidra aktivt til å motivere pasienter til en økt etterlevelse (41, 42). Andre hjelpemidler som kan hjelpe pasientene i hverdagen er dags-/ukesdosetter, IT-løsninger der pasienten selv må registrere/rapportere legemiddelinntak, eller mobilapplikasjoner som gir pasientene påminnelse om legemiddelinntak. Bruk av mobilapplikasjoner anses som et tiltak med potensiell stor gevinst på etterlevelse, men foreløpig foreligger lite kunnskap om dette fra bruk/uttesting i klinisk praksis (30).

1.5 Hensikt

Hensikten med denne studien var å undersøke effekt av en mobilapplikasjon på holdning til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med Crohns sykdom.

2 Materiale og metoder

2.1 Studiedesign

Studien undersøkte holdninger til og etterlevelse av en legemiddelbehandling hos en gruppe IBD-pasienter før og etter implementering av en mobilapplikasjon. IBD-pasienter ble inkludert fortløpende i perioden august-september 2013 ved Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk dagpost, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Pasientene ble fordelt til to separate masterprosjekter, der denne oppgaven omfattet pasienter med Crohns sykdom (CD), mens den parallelle oppgaven, som ble utført av masterstudent Anton Hübner, omfattet pasienter med Ulcerøs Kolitt (UC). Metodologisk sett var prosjektene like og de hadde også felles hensikt, men ble testet ut på pasienter med ulik IBD-diagnose. I begge delprosjektene ble etterlevelse av behandlingen og holdninger til legemiddel testet ved inklusjon og etter 1 måneds bruk av mobilapplikasjonen ved hjelp av spørreskjemaene BMQ og MARS-5 i tillegg til data fra sykdomsindeks og kliniske aktivitetsindekser. Basert på historiske informasjon om antall pasientkonsultasjoner ved Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk dagpost, var det forventet at studien totalt skulle inkludere ca. 80 pasienter, likt fordelt mellom UC og CD.

Studien ble forhåndsgodkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sørøst) den 18.04.2013, saksnummer 2013/626 (Vedlegg I).

2.2 Pasientinklusion

Pasienter over 18 år som hadde hatt en IBD-diagnose i minimum ett år, håndterte sine legemidler selv, hadde en smarttelefon av typen iPhone eller android, og var samtykkekompetente, ble fortløpende inkludert i perioden 28.08.2013- 03.10.2013 ved Gastromedisinsk poliklinikk og Medisinsk Dagpost ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Inklusionsperioden ble fastsatt på bakgrunn av tidsrammene til masteroppgaven, og pasienter ble av praktiske årsaker inkludert 3 dager i uken. Pasientene ble personlig forespurt av enten prosjektfarmasøyt eller sykepleier om eventuell deltagelse i studien, og et informert samtykke ble signert ved inklusjon.

Pasientenes kjønn, alder, dato for konsultasjoner, type smarttelefon, gruppe IBD, legemiddelliste og antall IBD-legemidler ble registrert ved inklusjon.

2.3 Mobilapplikasjon

Mobilapplikasjonen 'Applev' ble utviklet og testet ut i samarbeid med MediTake (et samarbeidsprosjekt mellom Sykehusapotekene i Midt-Norge HF, Pierre Major og NTNU Technology Transfer) i perioden 2011-2013. Applev ble utviklet med den hensikt å bedre etterlevelse av legemiddelbehandling til pasienter med en kronisk sykdom, for eksempel IBD-pasienter.

Applev inneholdt følgende hovedfunksjoner:

- Legemiddeldatabase (FEST) - for enkelt å kunne legge inn preparat, styrke og legemiddelform.
- Alarmfunksjon - for påminnelser til pasientene om å ta sine legemidler.
- Legemiddelinformasjon om hvordan pasientene skulle forholde seg dersom de glemte eller ønsket å utsette legemiddeldoser av IBD-legemidler (vedlegg II).
- Status for etterlevelse - utviklet som en motivasjon for at pasientene slik at de kunne følge med på rapportert grad av etterlevelse for det enkelte legemidlet.
- Mulighet til å legge inn individuelle påminnelser (dato for konsultasjon, innsending av prøver mfl).

Applev ble lastet ned fra AppStore/Play-butikken av pasientene ved inklusjon i studien. Applikasjonen var passordbeskyttet, og kun prosjektfarmasøytene hadde tilgang til passord og dermed mulighet til å legge inn informasjon i applikasjonen under studieperioden. Aktuell legemiddelliste for faste IBD-legemidler og tidspunkt/klokkeslett for når pasienten ønsket å ta legemiddeldosene ble lagt inn i applikasjonen av prosjektfarmasøyt. Applikasjonen varslet pasientene om når de skulle ta sine legemidler basert på klokkeslettene som var lagt inn. Dette varslet viste seg på mobilen som en tekstmelding med lyd, og dersom pasientene ikke reagerte på dette, kom en automatisk nytt varsel/purring etter 9 minutter.

Når man åpnet denne tekstmeldingen måtte pasientene først taste inn sin personlige kode til mobilen for så å komme inn applikasjonen og registrere legemiddelinntak. Pasientene fikk da 3 mulige alternativer å velge imellom - 'tatt', 'ikke tatt' eller 'slumre legemiddeldose'. Hvis pasientene valgte å trykke på 'tatt', forsvant meldingen og ny påminnelse kom først ved neste legemiddeldose. Dersom pasientene valgte alternativet 'ikke tatt', måtte de legge inn årsak til dette og fikk da tre nye alternativer å velge i mellom - 'bivirkninger', 'tom for legemiddel' eller 'annen årsak'. Valgte de i stede 'slumre legemiddeldose' kom en ny påminnelse etter en

individuelt tilpasset tid. For å minske risikoen for at pasientene tok flere legemiddeldoser enn ordinert var mobilapplikasjonen utformet slik at ubehandlede påminnelser ble registrert som 'ikke tatt' ved midnatt. Opplæring i bruk av applikasjon ble gitt til alle pasienter (se vedlegg III for brukermanual). Pasientene hadde under hele studieperioden mulighet til å deaktivere eller slette mobilapplikasjonen fra sin mobiltelefon. Data fra applikasjonen ble lastet over via en USB-kabel til en bærbar pc uten nettverkstilgang og registrert data ble bearbeidet i avidentifisert form.

2.4 BMQ

En norsk versjon av spørreskjemaet BMQ (vedlegg IV), oversatt av Jonsdottir *et al.* etter internasjonal kjent prosedyre (37), ble fylt ut av pasienten ved inklusjon (besøk 1) og ved avsluttet studieperiode (besøk 2). BMQ spesifikk del, bestående av totalt 11 utsagn/påstander, var delt inn i 2 underkategorier; nødvendighet og bekymring (tabell 1). Graden av enighet med hvert utsagn ble angitt på en fem punkt likertskala, der 1 var *svært uenig* og 5 var *svært enig*. Dermed var totalskår for bekymring (6 utsagn) og nødvendighet (5 utsagn) 6-30 og 5-25. Pasientenes BMQ-skår før og etter bruk av mobilapplikasjon ble registrert.

Tabell 1 Oversikt over påstander/utsagn som inngikk i spørreskjemaet Beliefs about medicine questionnaire (BMQ) spesifikk del

Dine synspunkter på MEDISINER FORSKREVET TIL DEG	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
For tiden er min helse avhengig av mine medisiner					
Å måtte ta medisiner bekymrer meg					
Mitt liv hadde vært umulig uten medisinene					
Noen ganger er jeg bekymret over langtidseffekten av mine medisiner					
Uten medisinene mine ville jeg vært syk					
Medisinene mine er et mysterium for meg					
Min framtidig helse vil avhengig av medisinene					
Medisinene mine forstyrrer livet mitt					
Jeg er noen ganger bekymret over å bli for avhengig av medisinene mine					
Medisinene mine beskytter meg mot å bli verre					
Disse medisinene gir meg ubehaglige bivirkninger					

BMQ generell del vurderte pasientenes holdning til legemidler generelt basert på 4 utsagn/påstander som pasientene skulle ta stilling til (tabell 2). Graden av enighet med hvert utsagn var også her angitt på en fempunkt likertskala der 1 var *svært uenig* og 5 var *svært enig*. Følgelig kunne totalskåren variere i intervallet 4-20 (35-37). Pasientenes BMQ-skår før og etter bruk av mobilapplikasjon ble registrert. Pasientene ble kategorisert i fire grupper med bakgrunn i deres individuelle oppfatninger om legemidler registrert i den spesifikke delen av BMQ. De fire gruppene var: Skeptisk, ambivalent, likegyldig og aksepterende.

Tabell 2 Oversikt over påstander/utsagn som inngikk i spørreskjemaet Beliefs about medicines questionnaire (BMQ) generell del.

Synspunkter på MEDISINER GENERELT	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
Leger forskriver for mange medisiner					
Personer som står på medisiner bør ta en pause i behandlingen av og til					
De fleste medisiner er vanedannende					
Naturpreparater er tryggere enn medisiner					
Medisiner gjør mer skade enn gagn					
Alle medisiner er gifter					
Leger stoler for mye på medisiner					
Hvis leger hadde mer tid til pasientene, ville de forskrive færre medisiner					

2.5 MARS-5

En norsk oversatt versjon av spørreskjemaet MARS-5 (vedlegg IV), oversatt av Jonsdottir *et al.* (37), ble fylt ut av pasientene ved inklusjon og ved avsluttet studieperiode. I MARS-5 måtte pasientene ta standpunkt til 5 utsagn om adferd knyttet til etterlevelse, illustrert i tabell 3. Grad av enighet med hvert enkelt utsagn ble angitt på en 5 punkt likertskala, der 1 var *alltid* og 5 var *aldri*. Det ble regnet ut en totalskår av MARS-5 og pasienter ble ut i fra skår delt inn i to grupper; høy etterlevelse (MARS 5-skår ≥ 23) og lav etterlevelse (MARS 5-skår < 23). (35). Pasientenes totalskår av MARS-5 før og etter bruk av mobilapplikasjon ble registrert.

Tabell 3 Oversikt over påstander/utsagn som inngikk i spørreskjemaet Medication adherence report scale -5 (MARS-5).

	Alltid	Ofte	Noen ganger	Sjelden	Aldri
Jeg glemmer å ta medisinen					
Jeg endrer dosen av medisinene					
Jeg stopper å ta medisinene for en stund					
Jeg bestemmer meg for å utelate en dose					
Jeg tar mindre enn jeg har fått beskjed om					

2.6 Sykdomsindeks og sykdomsmarkører

Pasientene ble bedt om å fylle ut modifisert HBI, et skjema for måling av sykdomsaktivitet, ved inklusjon i studien og ved avsluttet studie (vedlegg V). I spørreskjemaet måtte pasientene rapportere og gradere sykdomssymptomer det siste døgnet som illustrert i tabell 4. Totalsum ble beregnet ut fra respektive poengskåre og registrert.

Blodprøver for analyse av Hb og CRP ble tatt ved inklusjon i studien og ved avsluttende besøk. Prøvene ble tatt av sykepleier og analysert ved Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS, Ullevål. Fekalprøver for måling av kalprotektin ble sendt inn per post til Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet ved første mulig tidspunkt etter inklusjon, og i forkant av avsluttende besøk. Analysesvar på disse prøvene (biomarkørmålingene) ble registrert i pasientenes journal og i studien.

Tabell 4 Modifisert Harvey Bradshaw indeks

Symptomer siste døgn	Poengscore
Sykdomsfølelse	0 p = ingen
	1 p = lett,
	2p = middels,
	3p = betydelig
Magesmerter	0 p = ingen
	1 p = lette
	2p = moderate
	3p = kraftige
Antall løse/vandige avføringer	0 p = 0-1
	1 p = 2-3
	2p = 4-5
	3p = ≥ 5

2.7 Endepunkter

Endring i BMQ-skår ble inkludert som endepunkt for å evaluere effekten av en mobilapplikasjons påvirkning på pasienters holdning til legemidler. Pasientenes BMQ-skår fra den spesifikke delen ble dikotomisert for illustrasjon av pasientenes oppfatninger/holdninger til legemidler. Differansen mellom BMQ-skår nødvendighet og bekymring før og etter bruk av applikasjon ble analysert. Fordeling av skår til det enkelte utsagn fra den generelle delene av BMQ ble summert for å se på studiepopulasjonens

generelle holdninger til legemidler. Videre ble endring i MARS 5-skår analysert for å evaluere effekt av mobilapplikasjonen på selvrapportert etterlevelse. Eventuelle endringer i kliniske sykdomsmarkører (Hb, CRP og kalprotektin) og sykdomsindeks (modifisert HBI) ble også inkludert for å evaluere effekten av mobilapplikasjonen.

2.8 Statistiske analyser og databearbeidelse

Skår fra den spesifikke delen av BMQ (nødvendighet og bekymring) før og etter bruk av applikasjon ble dikotomisert for illustrasjon av pasientenes holdning/oppfatninger om legemiddelbruk. Differansen mellom skår vedrørende nødvendighet og bekymring før og etter bruk av mobilapplikasjon ble beregnet og analysert ved hjelp av en parret, ikke-parametrisk statistisk test ('Wilcoxon signed-rank test'). Skår fra det enkelte utsagn i BMQ-generell del før og etter bruk av mobilapplikasjon ble presentert i en egne tabell. Skår fra MARS-5 før og etter bruk av applikasjon ble dikotomisert og analysert med ikke-parametrisk statistisk test ('Fisher's exact test'). Skår fra modifisert HBI før og etter bruk av mobilapplikasjon ble beregnet og analysert ved hjelp av parret, ikke-parametrisk statistisk test ('Wilcoxon signed-rank test'). Data fra analysesvar av sykdomsmarkører ble presentert som median med spredning. Endringer i sykdomsmarkører ble beregnet og analysert ved hjelp av en parret, ikke-parametrisk statistisk test ('Wilcoxon signed-rank test'). Ved samtlige analyser er det benyttet et signifikantnivå på $P < 0,05$. Alle statistiske analyser ble utført i programmet Graph Pad prism versjon 6.03 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

3 Resultater

3.1 Pasientpopulasjon

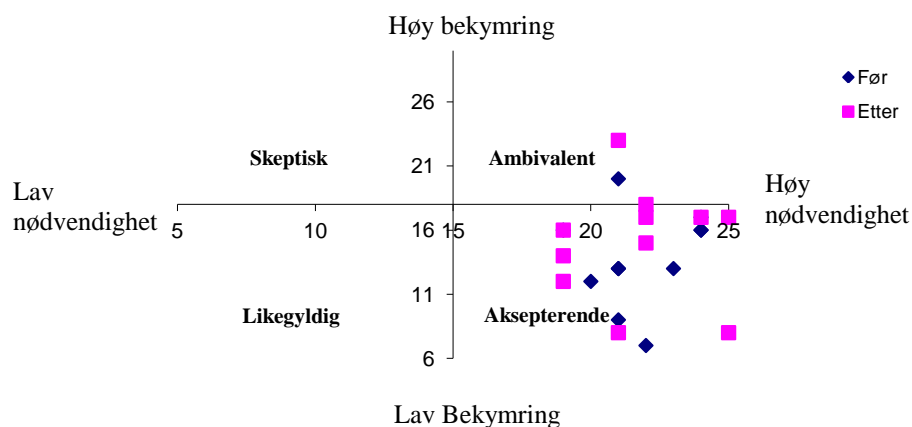
Det ble inkludert 12 pasienter i studien. Av 12 inkluderte pasienter ble 1 pasient ekskludert da pasienten ikke møtte til besøk 2. Det var en overvekt av menn blant de som fullførte studien (n=7; 64 %). Medianalder blant fullførte pasienter var 36 år (spredning 31-55). Medianantall CD-legemidler brukt i vedlikeholdsbehandling var 1 (spredning 1-3). Tabell 1 beskriver de ulike demografiske variablene registrert i studien.

Tabell 5. Karakteristika for de av pasientene med Chrons sykdom som fullførte studien

Variabel	
Antall pasienter/antall menn.	11/7
Median alder,(spredning)	36 (31-55)
Median antall legemidler, n (spredning)	1 (1-3)
Android smarttelefon, n	4
iPhone smarttelefon, n	7
Utprøvningsperiode av mobilapplikasjon, median antall dager (spredning)	42 (28-56)

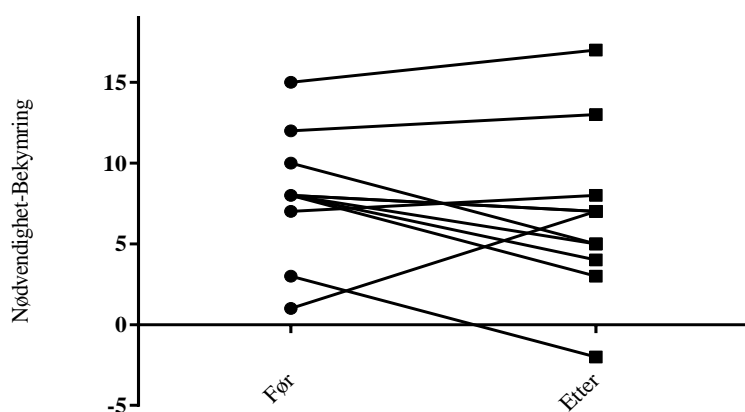
3.2 BMQ

I alt 10 av 11 pasienter ble ved inklusjon i studien kategorisert til å være "aksepterende", som var eksakt det samme som etter bruk av mobilapplikasjonen (figur 1). Følgelig var også 1 av 11 pasienter "ambivalent" både ved inklusjon og etter bruk av mobilapplikasjonen, men dette var ikke samme person.



Figur 1 Skjematisk fordeling av individuelle oppfatninger registrert i den spesifikke delen av Beliefs about Medicine Questionnaire før (blå) og etter (rosa) bruk av mobilapplikasjon blant de inkluderte pasientene

Differansen i BMQ- skår mellom nødvendighet og bekymring ble kalkulert før og etter bruk av mobilapplikasjonen. I alt 5 pasienter viste en nedgang i skår, som indikerte at pasientene ble mer bekymret. Til sammenligning viste 4 pasienter en økning i skåre, som indikerte en redusert bekymring (figur 3). Det ble ikke observert noen statistisk forskjell i differanse mellom nødvendighet og bekymring før og etter bruk av mobilapplikasjon blant de inkluderte pasientene (8 (1-15) vs 7 (-2-17), $P=0,31$).

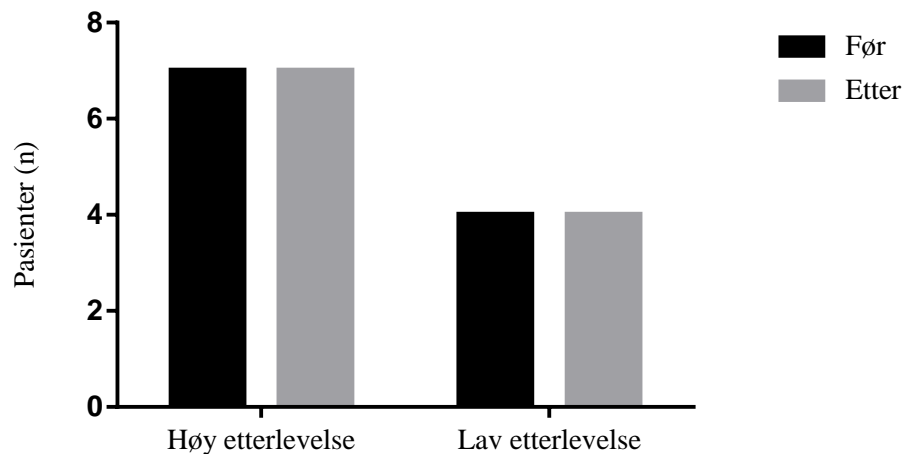


Figur 2. Differansen mellom nødvendighet og bekymring rapportert i den spesifikke delen av Beliefs about Medicine Questionnaire før og etter bruk av mobilapplikasjon blant de inkluderte pasientene

I studiepopulasjonen var det en oppfatning om at legemidler generelt er skadelige, mens overforbruk av legemidler er generelt lite utbredt. En oversikt over skår til det enkelte utsagn i BMQ-generell del er sammenfattet i vedlegg VI.

3.3 MARS-5

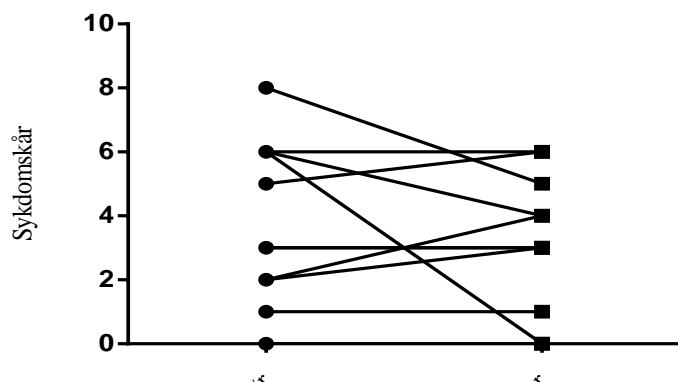
Pasientene i studien rapporterte selv en generell høy grad av etterlevelse i MARS-5. 7 av 11 pasienter ble dikotomisert til gruppen høy etterlevelse og 4 pasienter i gruppen lav etterlevelse. Det var ingen endringer i fordelingen av andel pasienter mellom de ulike gruppene høy etterlevelse/lav etterlevelse etter bruk av mobilapplikasjon.



Figur 3. Figuren viser antall pasienter med høy etterlevelse (MARS- 5-skår ≥ 23) og lav etterlevelse (MARS-5-skår < 23) før og etter bruk av mobilapplikasjon.

3.4 Sykdomsindeks og sykdomsmarkører

Det ble ikke observert en signifikant forbedring i sykdomsskår (modifisert HBI) etter bruk av mobilapplikasjon blant de inkluderte pasientene (3(0-8) vs. 3 (0-6), $P=0,5$) figur 5.



Figur 4 Modifisert Harvey Bradshaw indeks (HBI) skår før og etter bruk av mobilapplikasjon

Endring i sykdomsmarkører (Hb, CRP, kalprotektin) før og etter bruk av applikasjon viste ingen signifikante endringer ($P > 0,9$), Tabell 6).

Tabell 6. Konsentrasjonsmålinger av sykdomsmarkører før og etter bruk av mobilapplikasjon

Kjønn (M/K)	Hb- før	Hb- etter	CRP- før	CRP- etter	Kalprotektin før	Kalprotektin etter
M	15,3	*	1,3	*	*	81
M	14,4	14,9	0,9	0,8	36	*
M	16	15,1	0,6	0,6	43	56
M	14,5	15,3	2,6	2,4	3956	3353
M	14,2	13,3	0,8	0,9	*	*
M	15,2	14,6	0,6	1,9	55	-
M	9	11	0,6	0,6	425	244
Median (spredning), menn	14,5 (9-16)	14,8 (15,3- 11)	0,8 (0,6-2,6)	0,9 (0,6-2,4)	55 (36-3956)	162,5 (56-3353)
K	14,3	14,5	2,6	1,7	205	36
K	13,4	13,2	5,6	5,2	205	269
K	13,2	12,5	2,4	1,2	145	285
K	14,2	13	0,8	0,9	101	52
Median (spredning), kvinner	13,8 (13,2-14,3)	13,1 (12,5-14,5)	2,5 (5,6-0,8)	1,5 (5,2-0,9)	175 (205-101)	52 (36-285)

*Manglende prøvesvar. **Uthevet skrift** indikerer prøvesvar utenom referanseområdet. Referanseverdier: Hb 13,4-17 g/100 ml (menn), Hb 11,7-15,3 g/100ml (kvinner), CRP 0-4 mg/ml, kalprotektin ≤ 50 mg/kg.

4 Diskusjon

Denne studien er en av de første der man har undersøkt effekten av en mobilapplikasjon på holdninger til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med CD. Studien viste ingen signifikante endringer i hverken holdning til eller etterlevelse av legemiddelbehandling blant CD-pasienter etter bruk av mobilapplikasjonen. Dette kan indikere at mobilapplikasjonen som ble testet ut ikke er optimal for å bedre etterlevelse, men det kan også være andre årsaker til at det ikke ble observert noen effekt i denne studien.

I ettertid framstår det som vanskelig å oppnå en forbedring av holdning i den inkluderte pasientpopulasjonen, siden den i utgangpunktet viste seg å ha en svært høy grad av aksept over legemiddelbehandlingen. Sett i lys av at pasientene bare brukte mobilapplikasjonen i ca 1 måned opp mot det faktum at holdningsendringer er tidskrevende, er det begrenset hva man kan forvente av effekt på holdning i en såpass liten gruppe av pasienter.

Studiepopulasjonen hadde en forholdsvis høy grad av aksepterende holdning til sin legemiddelbehandling med få bekymringer sammenlignet med en studie utført av Horn *et al.*, der snaut halvparten av CD-pasientene hadde en aksepterende holdning til behandlingen (27). Det kan være flere årsaker knyttet til denne observasjonen. En mulig årsak kan være at de personene som ønsket å være med i studien hadde en mer aksepterende holdning til sin legemiddelbehandling enn CD-pasienter generelt (seleksjonsbias). En annen årsak kan ha vært at studiepopulasjonen ble rekruttert med utgangspunkt i pasienter som var til konsultasjon hos sykepleier eller fikk infusjon med infliximab. Det er mulig at denne gruppen har en bedre sykdomsinnsikt, og har erfart at vedlikeholdsbehandling er viktig for å unngå akutte sykdomsforverring. Det er videre vist i studier at pasienters bekymring overfor legemidler er avhengig av hvilken type behandling de får (27, 28).

Det var ca 35 % av studiepopulasjonen som rapporterte manglende etterlevelse til sin legemiddelbehandling ved inklusjon i studien. Dette er i nedre del av intervallet for hva som er vist i tidligere studier, der 35-70 % av IBD-pasienter har manglende etterlevelse (28, 38). Det ble ikke vist noen forbedring i etterlevelse etter bruk av mobilapplikasjonen. En mulig forklaring til at det ikke ble observert noen forbedring i etterlevelse blant pasientene, kan være at bakgrunnen for manglende etterlevelse ikke kan påvirkes med en mobilapplikasjon, f. eks bivirkninger. En annen årsak kan være utforming av mobilapplikasjonen. Det er ikke gitt at det å få et varsel om inntak av en legemiddeldose i seg selv er tilstrekkelig for å

påvirke etterlevelse til pasienter men at også andre funksjoner må være tilstede for faktisk å kunne påvirke dette.

Det er vist i studier at informasjon/opplæring om sykdom, symptomer og legemiddelregimer er en viktig faktor for å påvirke pasienters etterlevelse til en legemiddelbehandling (30, 43). I tråd med dette kan informasjon knyttet til legemidler og sykdom være relevant å legge inn i en mobilapplikasjon. En mulig utforming kan være å legge til registrering av subjektive sykdomssymptomer og analysesvar på biomarkører i tillegg til registrering av etterlevelse i en mobilapplikasjon. En mobilapplikasjon kan da være et nyttig verktøy for både pasient og behandlende helsepersonell. Registreringer i mobilapplikasjonen kan brukes som et utgangspunkt for samtale mellom behandler og pasient, og være et nyttig verktøy for leger i vurdering og valg av legemiddelbehandling. Det er vist i studier at relasjon mellom lege og pasient er en viktig faktor for høy etterlevelse (28, 30), og med data fra en mobilapplikasjon kan kommunikasjon mellom pasient og lege bli lettere og danne grunnlaget for en bedre relasjon.

Tidligere studier har vist at pasienters holdning er tett koblet til etterlevelse (27, 36), men dette ble ikke observert i samme grad blant de inkluderte pasientene i denne studien. Data fra studien kan derfor indikere at det er andre faktorer enn holdninger som påvirker etterlevelse. I denne studien ble det ikke registret sosial status, andre legemidler som pasientene brukte eller tid for oppstart av behandling. Dette er imidlertid faktorer som i andre studier er vist å påvirke etterlevelse (27, 28, 43). En annen mulig årsak til at det ikke holdning og etterlevelse samsvarer i særlig i grad i denne studien, er valg av skjema for kartlegging av holdning til legemiddelbehandling. Grunnen til at den generelle delen av spørreskjemaet BMQ ble brukt som verktøy i for å måle holdninger i studien var at dette er det eneste skjemaet i denne kategorien som er oversatt til norsk. Skjemaet "Beliefs about IBD", utviklet av Horn *et al.* (27), er mer spesifikt for IBD-pasienter, og ville muligens fanget opp en eventuell sammenheng mellom holdninger og etterlevelse blant pasientene i studien.

Det ble ikke observert signifikante endringer i hverken sykdomsmarkører eller sykdomsindeks etter bruk av mobilapplikasjonen. Dette var som forventet da 1 måned mellom måling 1 og 2 uansett er litt for kort tid til å se noen endring. Det kan også tenkes at et tidsintervall på 1 måned også var for kort tid til å observere en effekt av mobilapplikasjonen på holdning. Sammen med inklusjon av et relativt begrenset antall pasienter, er kort utprøvnings tid en svakhet ved denne studien.

5 Konklusjon

Denne studien viste ingen effekt av en mobilapplikasjonen på holdninger til eller etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med CD. Manglende effekt kan skyldes flere årsaker, deriblant utforming av selve mobilapplikasjonen, seleksjonsbias av pasienter med høy skår på holding og etterlevelse, samt valg av skjema for evaluering av effekt. Flere studier med større pasientpopulasjoner over lengre tidsrom bør derfor utføres for å vurdere om en mobilapplikasjon kan bedre holdninger til og etterlevelse av legemiddelbehandling hos CD-pasienter.

Referanser

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
2. Vatn MH. Natural history and complications of IBD. *Current gastroenterology reports*. 2009;11(6):481-7.
3. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
4. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2012;159(4):313-25.
5. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(38):6102-8.
6. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(4):355-61.
7. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(11):1315-8.
8. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013;62(3):368-75.
9. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
10. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
11. Lapidus AB. [Strong increase of IBD--still not clear why]. *Lakartidningen*. 2009;106(45):2980-2.
12. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-26.e2.
13. Jahnsen J, Roseth AG, Aadland E. [Measurement of calprotectin in faeces]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2009;129(8):743-5.
14. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(2):483-95.
15. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62.
16. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Advances in therapy*. 2009;26(10):936-46.
17. Nikolaus S, Folsch U, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(31):71-82.
18. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):617-29.
19. Levesque BG, Kane SV. Searching for the delta: 5-aminosalicylic Acid therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(5):295-301.

20. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, Nielsen OH, Bytzer P, Jacobsen O, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1987;22(7):877-83.
21. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):661-73.
22. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*. 2000;119(4):1148-57.
23. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
24. Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau*. 2003;35(3):207.
25. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2003;6(5):566-73.
26. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(22):2880-3.
27. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(6):837-44.
28. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(7):1535-44.
29. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(1):71-6.
30. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005;353(5):487-97.
31. George J, Kong DC, Thoman R, Stewart K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(5):3198-204.
32. Axelsson M, Cliffordson C, Lundback B, Lotvall J. The function of medication beliefs as mediators between personality traits and adherence behavior in people with asthma. *Patient preference and adherence*. 2013;7:1101-9.
33. French DP, Wade AN, Farmer AJ. Predicting self-care behaviours of patients with type 2 diabetes: the importance of beliefs about behaviour, not just beliefs about illness. *Journal of psychosomatic research*. 2013;74(4):327-33.
34. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(7):1417-26.
35. Sjolander M, Eriksson M, Glader EL. The association between patients' beliefs about medicines and adherence to drug treatment after stroke: a cross-sectional questionnaire survey. *BMJ open*. 2013;3(9):e003551.
36. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):555-67.

37. Jonsdottir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam A, Andreassen OA. Beliefs about medications: measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2009;119(1):78-84.
38. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):525-39.
39. Selinger CP, Robinson A, Leong RW. Clinical impact and drivers of non-adherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10(6):863-70.
40. Lakatos PL. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: how to improve it? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(34):4234-9.
41. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(2):Cd000011.
42. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA*. 2003;11(6):185-98.
43. Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(7):1534-45.

Vedlegg

- Vedlegg I Godkjenningsbrev fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sørøst)
- Vedlegg II Preparatliste IBD-legemidler
- Vedlegg III Brukermanual 'Applev'
- Vedlegg IV BMQ og MARS-5
- Vedlegg V Harvey Bradshaw indeks.
- Vedlegg VI BMQ generell del - en oversikt over skår.

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst	Gjøril Bergva	22845529	10.05.2013	2013/626/REK sør-øst D
			Deres dato:	Deres referanse:
			19.03.2013	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Til Jørgen Jahnsen

2013/626 Effekt av en mobilapplikasjon på etterlevelse av legemiddelbehandling hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom - APPLEV

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus
Prosjektleder: Jørgen Jahnsen

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 18.04.2013. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Prosjektomtale

I Norge er det ca 0,5 % som har inflammatorisk tarmsykdom (IBD). IBD omfatter i hovedsak 2 sykdomsgrupper, Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Dette er kroniske betennelsestilstander som fremst rammer unge mennesker, medfører redusert livskvalitet og påvirker arbeidsevne. Sykdommene behandles med et individuelt legemiddelregime, og antall legemidler kan variere med sykdomsaktivitet. Det har blitt vist at IBD-pasienter har en mangelfull etterlevelse når det gjelder sin legemiddelbehandling, noe som kan resultere i økt antall sykehus-innleggelser, redusert livskvalitet og økt grad av sykefravær. Hjelpemidler for å bedre etterlevelse av legemiddelbehandlingen er derfor essensielt hos denne pasientgruppen. Da IBD ofte debuterer i ung alder, representerer de en egnet gruppe for å teste ut nye teknologiske løsninger som hjelpemiddel for bedret etterlevelse. Denne studien har som hensikt å undersøke effekten av en mobilapplikasjon på etterlevelse av legemiddelbehandling hos IBD-pasienter. Det skal inkluderes 80 pasienter som har hatt tarmsykdommen Ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom i minimum ett år.

Vurdering

Komiteen har vurdert søknaden og har ingen innvendinger til at prosjektet gjennomføres som beskrevet i søknad og protokoll.

Vedtak

Med hjemmel i helseforskningsloven § 9 jf. 33 godkjenner komiteen prosjektet.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad og protokoll, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Tillatelsen gjelder til 14.02.2014. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 14.02.2016. Opplysningene skal lagres aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og

Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse og omsorgssektoren».

Dersom det skal gjøres vesentlige endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst D. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av

REK sør-øst D, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn på korrekt skjema via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no>. Dersom det ikke finnes passende skjema kan henvendelsen rettes på e-post til: post@helseforskning.etikkom.no.

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Stein A. Evensen
Professor dr. med.
Leder

Gjøril Bergva
Rådgiver

Kopi til: uxmesl@ous-hf.no; godkjenning@ous-hf.no

Vedlegg II: Preparatliste IBD-legemidler

Applev- Effekt av en mobilapplikasjon på etterlevelse av legemiddelbehandlingen hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom

Veiledende preparatinformasjon - pasientversjon 13.08.2013

Utarbeidet av Anton Hübner og Kristin Kvernørd, kliniske farmasøyter ved sykehusapoteket Oslo

Preparat	Tiltak
Asacol rektalvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 12 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Asacol enterotabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Asacol stikkpiller	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Cimzia injeksjonsvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 5 dager til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p>

	<p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig inntil 2 døgn etter planlagt dosering. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Ciprofloxacin tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Ciproxin tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Colazid kapsler	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Colifoam rektalskum	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p>

	<p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Dipentum tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 6 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Entocort tabletter til rektalvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Entocort depokapsler	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 6 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Flagyl tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p>

	<p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Flagyl mikstur	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Folsyre tabletter	<p>Dersom du tar folsyre 1 gang i uken: Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 5 dager til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig inntil 2 døgn etter planlagt dosering. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p> <p>Dersom du tar folsyre 5 dager i uken Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det har gått mer enn 12 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig i inntil 12 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose</p>

Humira injeksjonsvæske	<p>Dersom du tar Humira 1 gang i uken:</p> <p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 5 dager til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig inntil 2 døgn etter planlagt dosering. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p> <p>Dersom du tar Humira 1 gang annenhver uke:</p> <p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 10 dager til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig i 4 døgn etter planlagt dosering. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Imurel tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Mesasal enterotabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p>

	<p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Mesasal stikkpiller	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Methotrexate tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det har gått mer enn 24 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig i inntil 24 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose</p>
Methotrexate injeksjonsvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det har gått mer enn 24 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig i inntil 24 timer etter avtalt doseringstidspunkt. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose</p>

Metronidazol tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 1 time til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 1 time før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Mezavant enterodepotabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 8 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 8 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose</p>
Pentasa depogranulat	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 3 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 3 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose</p>
Pentasa rektalvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose på kvelden, så ta dosen neste morgen hvis det er mulig. Fortsett deretter med neste dose som planlagt Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til neste morgen. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>

Pentasa stikkpiller	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 6 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Pentasa depottabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 3 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 3 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Pred-Clysmat rektalvæske	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose på kvelden, så ta dosen neste morgen hvis det er mulig. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til neste morgen. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Prednisolon tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, ta den så fort du husker på det, men ikke hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Ønsker du å utsette en dose er dette mulig frem til 6 timer før neste dose. Fortsett deretter med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>

Puri-Nethol tabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Remicade pulver til infusjon	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så ta kontakt med din behandlende lege/sykepleier.</p> <p>Utsett dose: Ta kontakt med din behandlende lege/sykepleier.</p>
Salazopyrin EN enterotabletter	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Salofalk stikkpiller	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>
Salofalk rektalskum	<p>Glemt dose: Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.</p> <p>Utsett dose: Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.</p>

Salofalk enterodepogranulat

Glemt dose:

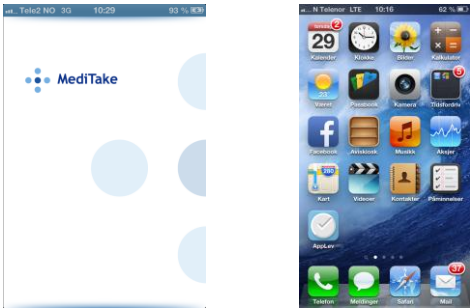
Hvis du har glemt en dose, så vent til neste planlagte dose.

Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Utsett dose:

Det er ikke mulig og utsette denne dosen. Fortsett isteden med neste dose som planlagt. Ta aldri dobbel dose som erstatning for en glemt utsatt dose.

APPLEV



APPLEV



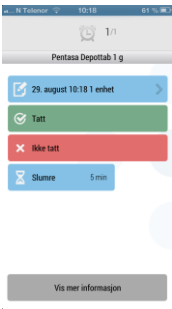
- Dette vil vises når du får en påminnelse på din smartphone
- Påminnelsen vil vises på nytt etter 9 minutter - da som en purring

AKTIVERING



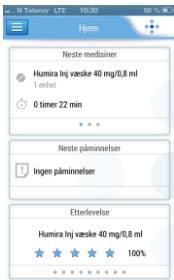
- Dra ikonet fra venstre til høyre og tast din personlige kode for å komme rett inn i APPLEV.

PÅMINNELSE



- Nå er du inne i APPLEV
- Husk å sjekke at det er riktig medisin, dose, tid og dato.
- Her har du 4 valg

OVERSIKTSSIDEN



- Hvis du trykker **tatt** så vil dette bli registrert og du kommer videre til oversiktssiden der du finner tid til neste dose, etterlevelse og andre påminnelser.

IKKE TATT



- Hvis du trykker **ikke tatt** så kommer du videre til dette bilde. Her må du velge 1 av 3 årsaker til hvorfor du ikke har tatt din medisin.
- Du kan alltid trykke annullere hvis du ønsker å komme tilbake til de andre valgene.

IKKE TATT?



- De tre du årsakene du kan velge mellom er bivirkninger, tom for legemiddel og annen årsak
- I notat skriver du kommentar. Trykk deretter på notat når du skrevet klart og velg deretter lagre

BIVIRKNING



- Hvis du opplever en bivirkning som gjør at du ikke ønsker å ta din medisin, så velg årsak bivirkning og beskriv kort hva du føler. Trykk deretter på lagre.

TOM FOR LEGEMIDDEL



- Velg tom for legemiddel hvis det er en årsak til at du ikke tar din medisin. Trykk deretter på lagre.

ANNEN ÅRSAK



- Denne kan brukes til alle årsaker som ikke passer i de 2 andre kategoriene, men husk å skrive en setning om hvorfor du ikke har tatt. Trykk deretter på lagre.

SLUMRE



- Du har mulighet å selv utsette alarm i noen minutter (her 5 min), men dette må gjøres på forhånd under funksjonen innstillinger.

ENDRE SLUMRE



- Trykk på pluss eller minus for å endre slumre tid
- Du kan velge fra 1-180 minutter
- Dette vil da være slumretid for alle dine medisiner i APPELV
- Innstillinger finner du i meny når du ikke har en aktiv påminnelse

GLEMT TA DOSE?



- Klikk på vis mer informasjon og du blir da koblet videre til en link som gir mere informasjon om medisinen.

GLEMT TA DOSE?



- Se hvor lang tid det er til neste dosering og gjør deretter et valg om du skal ta medisinen eller ikke.
- Du må selv gå tilbake inn i APPLEV og registrere dette.

GLEMT TA DOSE



- Dersom du finner ut at du ikke skal ta din medisin, velg da **ikke tatt**, annen årsak og skriv et kort notat. Trykk deretter lagre.

GLEMT TA DOSE



- Hvis du finner ut at du skal ta dosen, klikk på den øverste blå linjen for å registrere.

GLEMT TA DOSE



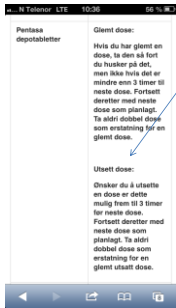
- Registrer tidspunkt for når du tok medisinen, skriv kort notat om hvorfor og trykk deretter lagre.

UTSETTE DOSE?



- Klikk på vis mer informasjon hvis du trenger å vite hvor lenge du kan utsette en dose.
- Du kan også finne informasjon om hvor lenge du kan utsette gjennom å klikke på hjelp i hovedmeny.

UTSETTE DOSE?



- Her står informasjon som du trenger for å eventuelt utsette en dose. Du må selv gå tilbake inn i APPLEV og registrere ditt valg.

UTSETTE DOSE?



- Hvis du velger å utsette til et nytt tidspunkt, velg da **ikke tatt**, annen årsak og skriv et kort notat.
- Husk at du **ikke** vil få en ny påminnelse hvis du selv utsetter doseringstidspunktet.

UTSETTE DOSE?



- Dersom du finner ut at du ikke kan utsette din dose men heller ikke har mulighet å ta den, velg da **ikke tatt**, annen årsak og skriv et kort notat. Trykk deretter lagre.

TAR EN ANNEN DOSE?



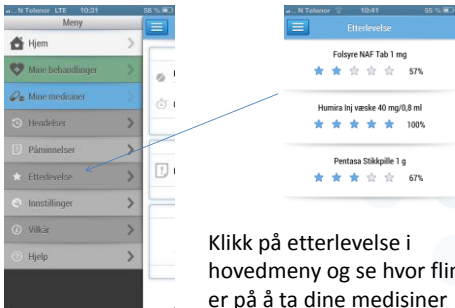
- Klikk på den blå øverst og legg inn antall tabletter, stikkpiller etc. som du faktisk har tatt.

TAR EN ANNEN DOSE?



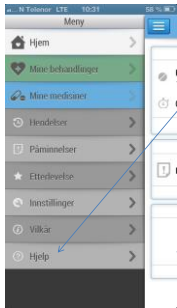
- Registrer tidspunkt for når du tok medisinen, skriv kort notat om hvorfor og trykk deretter lagre.

ANDRE FUNKSJONER



- Klikk på etterlevelse i hovedmeny og se hvor flink du er på å ta dine medisiner.

ANDRE FUNKSJONER



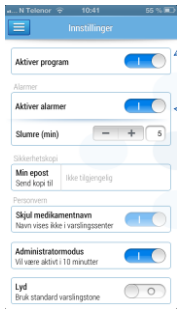
- I hovedmeny under hjelp som er tilgjengelig når du ikke har en aktiv påminnelse vil du finne informasjon om hva du skal gjøre hvis du har glemt eller ønsker å utsette en dose.

ANDRE FUNKSJONER



- Her vil du eventuelt ha mulighet å endre fra melodi til standard varslingstone. Husk at hvis du slår av lyden på mobilen så er det risiko for at du går glipp av en påminnelse.

ANDRE FUNKSJONER



- Inaktivere program hvis du ikke ønsker flere påminnelser.
- Inaktivere denne hvis du avslutter all behandling.

ANDRE FUNKSJONER



- Nye oppdateringer kommer jevnlig så sjekk app store eller play butikken for nye versjoner.

DINE SYNSPUNKTER PÅ MEDISINER FORESKREVET TIL DEG

- Vi vil gjerne spørre deg om dine personlige synspunkter på medisiner foreskrevet til deg.
- Dette er utsagn andre personer har gjort om sine medisiner.
- Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer.

Det er ingen riktige eller gale svar.
Vi er interessert i dine personlige synspunkter.

	Dine synspunkter på MEDISINER FORESKREVET TIL DEG	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
BS1	For tiden er min helse avhengig av mine medisiner					
BS2	Å måtte ta medisiner bekymrer meg					
BS3	Mitt liv hadde vært umulig uten medisinene					
BS4	Noen ganger er jeg bekymret over langtidseffekten av mine medisiner					
BS5	Uten medisinene mine ville jeg være svært syk					
BS6	Medisinene mine er et mysterium for meg					
BS7	Min framtidige helse vil avhenge av medisinene					
BS8	Medisinene mine forstyrrer livet mitt					
BS9	Jeg er noen ganger bekymret over å bli for avhengig av medisinene mine					
BS10	Medisinene mine beskytter meg mot å bli verre					
BS11	Disse medisinene gir meg ubehagelige bivirkninger					

DINE SYNSPUNKTER PÅ MEDISINER GENERELT

- Dette er utsagn som andre personer har gitt om medisiner generelt.
- Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer.

	Synspunkter på MEDISINER GENERELT	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
BG1	Leger forskriver for mange medisiner					
BG2	Personer som står på medisiner bør ta en pause i behandlingen av og til					
BG3	De fleste medisiner er vanedannende					
BG4	Naturpreparater er tryggere enn medisiner					
BG5	Medisiner gjør mer skade enn gagn					
BG6	Alle medisiner er gifter					
BG7	Leger stoler for mye på medisiner					
BG8	Hvis leger hadde mer tid til pasientene, ville de forskrive færre medisiner					

SPØRSMÅL OM DIN BRUK AV MEDISINER

- Mange finner en måte å bruke sine medisiner på som passer dem.
- Dette kan avvike fra instruksjonene på etiketten eller fra hva legen deres har sagt.
- Vi vil gjerne stille deg noen få spørsmål om hvordan du bruker dine medisiner.

Her er noen måter folk har sagt at de bruker medisinerne sine på.
For hvert av utsagnene, vennligst kryss av i den ruten som passer best for deg.

		Alltid	Ofte	Noen ganger	Sjelden	Aldri
M1	Jeg glemmer å ta medisinerne					
M2	Jeg endrer dosen av medisinerne					
M3	Jeg stopper å ta medisinerne for en stund					
M4	Jeg bestemmer meg for å utelate en dose					
M5	Jeg tar mindre enn jeg har fått beskjed om					

Vedlegg V: Harvey Bradshaw indeks

Pasient nr: _____

Besøk nr (1 eller 2): _____

Modifisert Harvey Bradshaw indeks for pasienter med Crohns sykdom

Symptomer siste døgn.	Poeng
A. Sykdomsfølelse	
0 = ingen	
1 = lett	
2 = middels	
3 = betydelig	_____
B. Magesmerter	
0 = ingen	
1 = lette	
2 = moderate	
3 = kraftige	_____
C. Antall løse/vanndige avføringer	
0 = 0-1	
1 = 2-3	
2 = 4-5	
3 \geq 5	_____
AI =	_____

Vedlegg VI: BMQ generell del, en oversikt over fordeling av skår

BMQ generell del - en oversikt over fordeling av skår til det enkelte utsagn før og etter bruk av mobilapplikasjon.

Synspunkter på MEDISINER GENERELT	Svært enig		Enig		Usikker		Uenig		Svært uenig	
	Før (n)	Etter (n)	Før (n)	Etter (n)	Før (n)	Etter (n)	Før (n)	Etter (n)	Før (n)	Etter (n)
Leger forskriver for mange medisiner			2	2	3	4	6	4		1
Personer som står på medisiner bør ta en pause i behandlingen av og til					4	5	3	4	4	2
De fleste medisiner er vanedannende			1		3	4	4	5	3	2
Naturpreparater er tryggere enn medisiner					6	5	3	4	2	2
Medisiner gjør mer skade enn gagn					2		4	6	5	5
Alle medisiner er gifter					4	1	2	5	5	5
Leger stoler for mye på medisiner			3	2	2	4	4	3	2	2
Hvis leger hadde mer tid til pasientene, ville de forskrive færre medisiner			2	1	3	5	5	4	1	1